

Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat wpływu terapii hormonalnej okresu menopauzalnego na układ sercowo-naczyniowy

Zdzisława Kornacewicz-Jach¹, Danuta Czarnecka², Andrzej Rynkiewicz³, Jan Kotarski⁴, Tomasz Paszkowski⁵, Tomasz Pertyński⁶, Romuald Dębski⁷, Mirosław Wielgoś⁸

¹ Przewodnicząca Sekcji Chorób Serca u Kobiet, Klinika Kardiologii, Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

² Sekretarz Sekcji Chorób Serca u Kobiet, I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

³ Prezes Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, I Katedra i Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna, Gdańsk

⁴ Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny, Lublin

⁵ Prezes Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy, III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny, Lublin

⁶ Klinika Menopauzy i Chorób Kobiecych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

⁷ Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

⁸ I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kardiologia Pol 2009; 67: 72–76

W Europie ok. 55% kobiet umiera z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Choroba niedokrwienności serca (ang. *ischaemic heart disease*, IHD) jest główną przyczyną zgonów kobiet po 50. roku życia.

Wpływ terapii hormonalnej okresu menopauzalnego na układ sercowo-naczyniowy – przesłanki teoretyczne

Opublikowany we wrześniu 2006 r. konsensus Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia [1] stwierdza m.in., że w porównaniu z mężczyznami zachorowania i zgony z powodu chorób układu krążenia u kobiet występują później o ok. 10 lat.

Liczne badania doświadczalne na zwierzętach i obserwacje kliniczne potwierdzają korzystny wpływ estrogenów na gospodarkę lipidową – ponadto estrogeny wykazują bezpośrednie działanie rozszerzające naczynia tętnicze, podnoszą wrażliwość na insulinę, a także wpływają na procesy krzepnięcia [2]. To właśnie kardioprotekcyjne działanie estrogenów w okresie przedmenopauzalnym wydaje się jednym z czynników odpowiedzialnych za przesunięcie

wiekowe zachorowalności na choroby odmiażdżycowe u kobiet.

Zmniejszenie wydzielania estrogenów w następstwie menopauzy sprzyja zmianom określonym jako metaboliczny zespół pomenopauzalny. Dodatkowo większa u kobiet niż u mężczyzn skłonność do depresji w tym okresie życia, stres związany ze zjawiskiem tzw. „pustego gniazda” oraz często pogorszenie sytuacji społecznej i materialnej obniżają jakość życia i są czynnikami ryzyka rozwoju miażdżycy u kobiet.

Wpływ terapii hormonalnej okresu menopauzalnego na układ sercowo-naczyniowy – starsze badania kliniczne i epidemiologiczne

Większość badań epidemiologicznych opublikowanych w latach 90. wskazywała na korzystny wpływ terapii hormonalnej okresu menopauzalnego (ang. *hormone therapy*, HT) na rozwój chorób układu krążenia, a zwłaszcza na ryzyko IHD. Dwie metaanalizy badań epidemiologicznych – Stampfer i wsp. [3] oraz Grady i wsp. [4] – su-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Zdzisława Kornacewicz-Jach, Klinika Kardiologii, Pomorska Akademia Medyczna, al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin, tel./faks: +48 91 466 13 78, e-mail: kardio@sci.pom.szczecin.pl

gerowały zmniejszenie ryzyka choroby wieńcowej o 50% u kobiet stosujących HT w porównaniu z tymi, które takiego leczenia nie otrzymały. Opublikowane w 1996 i 1997 r. prospektywne badania epidemiologiczne bez randomizacji w ramach *Nurses Health Study* (NHS) nie wykazały, aby progestageny dołączone do leczenia estrogenami zmniejszały kardioprotekcyjne działanie samych estrogenów [5, 6]. Również w kardiologicznej prewencji wtórnej w badaniach obserwacyjnych wykazywano korzyści ze stosowania HT. Badania u kobiet z potwierdzoną koronarograficznie zaawansowaną chorobą wieńcową wykazały, że 10-letnią obserwację przeżyło 98% kobiet leczonych estrogenami i tylko 60% kobiet nieleczonych [7].

W 1998 r. ogłoszono wyniki prospektywnego, wieloosrodkowego badania z randomizacją HERS, porównującego wyniki stosowania HT vs placebo w prewencji wtórnej, w którym zaobserwowano zwiększenie liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, zwłaszcza po pierwszym roku trwania obserwacji [8]. W pierwszej obserwacji (HERS I), trwającej średnio 4,1 roku, nie odnotowano korzyści, a nawet stwierdzono niekorzystny, aczkolwiek nieznamienny statystycznie trend do częstszego występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u kobiet otrzymujących HT, mimo korzystnego wpływu tej terapii na gospodarkę lipidową (obniżenie cholesterolu LDL o 11% i podwyższenie cholesterolu HDL o 10%). Głównymi zdarzeniami niekorzystnymi były powikłania zakrzepowo-zatorowe – 34 vs 12% (HR 2,89, 95% CI 1,50–5,58). Nie obserwowano również korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy w przedłużonym ramieniu badania (HERS II), w którym średni okres obserwacji wynosił 6,8 roku. Warto przypomnieć, że średnia wieku włączonych do tego badania kobiet wynosiła 66,7 roku, a HT polegała na podawaniu doustnie tabletki złożonej z 0,625 mg skoniugowanych estrogenów i 2,5 mg octanu medroksyprogesteronu.

W 2002 i 2004 r. opublikowano wyniki największego dotychczas badania dotyczącego zastosowania HT u kobiet w prewencji pierwotnej – WHI (*Women's Health Initiative*) [9, 10]. U ponad 26 tys. kobiet w wieku 50–79 lat (średnia wieku 63,2 roku) stosowano doustnie w terapii ciągłej albo same skoniugowane estrogeny (0,625 mg/dobę), albo estrogeny z progestagenem (octan medroksyprogesteronu 2,5 mg/dobę). Pierwsze badanie przerwano po 5,2 roku. W grupie kobiet stosujących HT absolutne ryzyko wyrażone liczbą zdarzeń na 10 tys. osób/na rok wynosiło 7 więcej przypadków IHD, 8 więcej udarów mózgu oraz 8 więcej powikłań zakrzepowo-zatorowych.

W drugim ramieniu badania WHI, w którym HT polegała na podawaniu kobietom po histerektomii doustnych estrogenów skoniugowanych (0,625 mg/dobę), po średnim okresie obserwacji wynoszącym 6,8 roku wykazano 12 więcej udarów mózgu na 10 tys. kobiet.

Wyniki tych badań spowodowały, że *American Heart Association* zaleciło, aby nie rozpoczynać i nie kontynuować HT w prewencji chorób układu krążenia u kobiet.

Wskazania Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ogłoszone w 2003 r. [11] zawierają podobne wytyczne. Również Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia [1] zajęło w roku 2006 stanowisko w tej sprawie, rekomendując, aby nie rozpoczynać i nie kontynuować terapii zastępczej w celu zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym u kobiet po menopauzie.

Autorzy cytowanych badań HERS, WHI i wielu innych podnoszą problem ograniczenia siły dowodowej tych badań, podobnie zresztą jak wcześniej entuzjastycznych dla HT badań obserwacyjnych. Miażdżycą to choroba ogólnoustrojowa o podłożu złożonym głównie z zaburzeń lipidowych, zakrzepowo-zatorowych i zapalnych, która przy współistnieniu czynników ryzyka szybciej lub wolniej rozwija się progresywnie przez wiele lat. U kobiet w wieku rozrodczym jej progresja hamowana jest niewątpliwie przez estrogeny, ich brak powoduje nagłe przyspieszenie procesu aterosklerozy. Średnia wieku w badaniu HERS (prewencja wtórna) i w WHI (prewencja pierwotna) była wysoka. Co prawda kobiety chorują na IHD średnio 10–15 lat później niż mężczyźni, a pierwszy zawał serca z uniesieniem odcinka ST przechodzą przeciętnie w wieku powyżej 70 lat, ale rozpoczynanie HT kilkanaście lat po wystąpieniu menopauzy może być nieskuteczne w zakresie kardioprotekcji, a nawet szkodliwe dla układu sercowo-naczyniowego. Efekt przeciwmiażdżycowy wczesnego podania estrogenów wykazano w badaniach doświadczalnych na małpach. Podanie estrogenów hamowało rozwój miażdżycy naczyń wieńcowych o 50–70%, jeżeli zastosowano je zaraz po usunięciu jajników. Nie obserwowano takiego efektu, jeżeli terapię rozpoczynano 2 lata później (odpowiada to ok. 6 latom u ludzi) [12]. W prospektywnym badaniu EPAT u kobiet powyżej 45. roku życia bez choroby wieńcowej po zastosowaniu estrogenów vs placebo obserwowano spowolnienie progresji miażdżycy w tętnicach szyjnych. Warto podkreślić, że w badaniu EPAT grubość kompleksu błona środkowa – błona wewnętrzna (IMT) wynosiła 0,764 mm, podczas gdy w badaniu HERS aż 1,193 mm [13]. Powszechnie wiadomo, że ocenione metodami nieinwazyjnych pogrubienie IMT wysoce koreluje z występowaniem zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych [14]. Dzięki badaniom epidemiologicznym wiadomo, że u kobiet, u których występuje przedwczesna menopauza, nasilenie miażdżycy jest większe niż u kobiet miesiączkujących [15]. O ile u ok. 4% kobiet w wieku 45–49 lat wykazuje się za pomocą wielorzędowej tomografii komputerowej zwapnienia w naczyniach wieńcowych, to w wieku 60–64 lat już u 60% badanych i aż u 70% powyżej 65. roku życia. Dodatkowo wraz z wiekiem zmiany te ulegają stałej progresji [16]. Podanie HT kilkanaście lat po wystąpieniu menopauzy rozregulowuje wiele ważnych mechanizmów krzepliwości krwi i czynników zapalnych, co jest odpowiedzialne za wczesne powikłania zakrzepowo-zatorowe i niestabilność blaszki miażdżycowej. Potwierdzają to wymienione wcześniej badania. Największe ryzyko po-

wikłań zakrzepowo-zatorowych istnieje w pierwszym roku stosowania HT. W pierwszych 6 miesiącach terapii doustnej zwiększa się nawet 6–7-krotnie, a następnie zmniejsza. Estrogeny podawane doustnie zwiększają również stężenie czynników prozapalnych, np. hCRP, co z kolei destabilizuje istniejącą już blaszkę miażdżycową [17–21].

Istnieją zatem liczne przesłanki, by sądzić, że główną rolę w oddziaływaniu egzogennych estrogenów na układ sercowo-naczyniowy odgrywa moment zainicjowania HT, a ściślej mówiąc – stan naczyń kobiety, u której terapię rozpoczynamy. Pogląd ten dominuje w publikowanych obecnie stanowiskach towarzystw naukowych i grup ekspertów, a potwierdzają go wyniki ostatnio opublikowanych badań naukowych.

Wpływ terapii hormonalnej okresu menopauzalnego na układ sercowo-naczyniowy – najnowsze badania kliniczne i epidemiologiczne

W kwietniu 2007 r. amerykańskie czasopismo *JAMA* opublikowało artykuł przedstawiający powtórny analizę wyników badania WHI, ze szczególnym zwróceniem uwagi na rolę wieku i statusu menopauzalnego kobiet, u których terapia hormonalna jest stosowana [22].

Do powtórnej analizy WHI włączono 27 347 kobiet, z których 10 739 (po histerektomii) zrandomizowano do grupy stosującej skoniugowane estrogeny końskie (CEE) lub placebo, a pozostałe, w liczbie 16 608, do grupy stosującej CEE w połączeniu z octanem medroksyprogesteronu (MPA) lub placebo. Główne wyniki badania były następujące:

- u kobiet poniżej 10 lat po menopauzie współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) dla choroby niedokrwiennej serca wyniósł 0,76 (95% CI 0,50–1,16), w grupie 10–19 lat po menopauzie – 1,28 (95% CI 1,03–1,58); p dla trendu wyniósł 0,02;
- absolutne ryzyko IHD u kobiet do 10 lat po menopauzie zmniejszyło się o 6/10 tys. osób/rok, podczas gdy dla pozostałych grup kobiet (10–19 i ≥ 20 lat po menopauzie) ryzyko absolutne wzrosło o odpowiednio 4/10 tys. osób/rok;
- w przedziale wiekowym 50–59 lat HR dla IHD wyniósł 0,93 (95% CI 0,65–1,33), a absolutne ryzyko zmniejszyło się o 2/10 tys. osób/rok, w przedziale 60–69 lat HR i absolutne ryzyko wynosiły odpowiednio 0,98 (95% CI 0,79–1,21) i 1/10 tys. osób/rok, a w przedziale 70–79 lat 1,26 (95% CI 1,00–1,59) i 19/10 tys. osób/rok;
- terapia hormonalna wpływała znamienne na ogólne ryzyko wystąpienia udaru mózgu (HR 1,32, 95% CI 1,12–1,56);
- zaobserwowano nieznamienny wpływ HT na całkowitą śmiertelność kobiet, przy HR najkorzystniejszym (równym 0,70) w grupie 50–59 lat, a w grupach 60–69 i 70–79 lat wynoszącym odpowiednio 1,05 i 1,14; p dla trendu wyniósł 0,06.

Najważniejsze wnioski wynikające z nowej analizy WHI to:

- Kobiety, które rozpoczynały stosowanie HT w okresie okołomenopauzalnym, miały tendencję do mniejszego ryzyka IHD w porównaniu ze zwiększonym ryzykiem tej choroby u kobiet stosujących HT będących dawno po menopauzie. Podobny trend obserwowano dla całkowitej śmiertelności.
- Powyższe dane powinno się brać pod uwagę przy kwalifikowaniu kobiet do krótkoterminowej HT w celu leczenia u nich objawów wypadowych.

Wnioski płynące z publikacji Rossouwa i wsp. są całkowicie sprzeczne z wynikami badań tego samego zespołu sprzed 5 lat, których nieuprawnione uogólnienie na całą populację kobiet otrzymujących HT spowodowało, iż ogromna rzesza tych pacjentek zarzuciła stosowanie HT.

Wyniki publikacji Rossouwa i wsp. mówiące o tym, że gdy HT stosujemy u młodszych kobiet w okresie menopauzalnym, redukujemy ryzyko epizodów IHD, to w zasadzie nic nowego. Już co najmniej rok wcześniej pojawiały się w europejskiej prasie medycznej artykuły dotyczące tej tematyki. I tak np. z dokładnej analizy przeprowadzonej przez Grodstein, która brała udział w NHS, wynika, że zarówno w badaniu NHS, jak i WHI, gdy HT rozpoczynano w grupie kobiet młodszych (w NHS do 4 lat po menopauzie, w badaniu WHI do 10 lat po menopauzie), ryzyko zawału serca nie zwiększało się, lecz odwrotnie – w NHS było o 34% mniejsze, a w badaniu WHI uległo redukcji o 11% [23].

W lipcu 2007 r. w *New England Journal of Medicine* ukażało się następne doniesienie badaczy z zespołu WHI z wnioskami zgoła przeciwnymi do tych, jakie zawierała ich publikacja sprzed 5 lat [24]. Nowe badanie grupy badaczy WHI nosi nazwę WHI-CACS (*WHI Coronary Artery Calcium Study*). Wśród 1064 kobiet po histerektomii w wieku 50–59 lat (średni wiek 55 lat) dokonano randomizacji na grupy otrzymujące 0,625 mg/dobę skoniugowanych estrogenów lub placebo. Po upływie średnio 7,4 roku przyjmowania leku lub placebo u wszystkich kobiet wykonano wielorzędową tomografię komputerową serca, oceniając tzw. wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (ang. *coronary-artery calcium score*). Stopień kalcyfikacji tętnic wieńcowych związany jest z nasileniem miażdżycy i ryzykiem ostrych epizodów sercowo-naczyniowych. W grupie otrzymującej estrogenoterapię stwierdzono w porównaniu z kobietami otrzymującymi placebo znamienne mniej uwapnionych blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Przyjmowanie estrogenów wiązało się z redukcją wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych o 61% ($p=0,004$).

Praca Manson i wsp. uzupełnia coraz bogatszy zasób informacji naukowych sugerujących, że rozpoczęcie HT w okresie perimenopauzy lub wczesnej postmenopauzy nie tylko nie działa szkodliwie na układ sercowo-naczyniowy, ale może być kardioprotekcyjne.

Wpływ terapii hormonalnej okresu menopauzalnego na układ sercowo-naczyniowy – znaczenie drogi podawania, rodzaju i dawki hormonów

Efekty działania estrogenów zależą od rodzaju stosowanego preparatu, drogi podania i dawki leku. W Europie w terapii hormonalnej okresu menopauzalnego zaleca się stosowanie estrogenów naturalnych: 17beta-estradiolu (w terapii systemowej – u kobiet z zachowaną macicą w połączeniu z progestagenami) i estriolu lub estradiolu (w miejscowej terapii atrofii urogenitalnej). W Stanach Zjednoczonych nadal stosuje się najczęściej estrogeny skońjugowane.

Po podaniu doustnym estrogeny są metabolizowane w przewodzie pokarmowym i w wątrobie, w efekcie pierwszego przejścia przez wątrobę wpływają na syntezę białek wiążących hormony steroidowe, czynniki regulujące hemostazę, stężenie angiotensynogenu, czynniki wzrostowe. Korzystnie wpływają na gospodarkę lipidową, zwiększając stężenie cholesterolu HDL2, zmniejszając stężenie cholesterolu LDL, ale niestety zwiększając jednocześnie stężenie trójglicerydów.

Estrogeny podane drogą przezskórną omijają wątrobę, zatem nie powodują efektu pierwszego przejścia. W niewielkich liczebnie badaniach, w których stosowano estradiol przezskórnie, wykazano, że nie tylko nie zwiększa on stężenia trójglicerydów przy zachowanym korzystnym działaniu na pozostałe składowe lipidogramu, ale dodatkowo powoduje spadek stężenia czynników prozakrzepowych, obniża poziom kompleksu czynnika V1, fragmentów 1+2 protrombiny, nie powoduje, w przeciwieństwie do estradiolu doustnego, wzrostu aktywności białka C, białka S i antytrombiny III [25, 26]. W przeciwieństwie do Stanów Zjednoczonych, w Europie terapia przezskórna jest stosowana relatywnie często.

Brak działania prozakrzepowego terapii przezskórnej potwierdzono następnie w dużym francuskim badaniu ESTHER (*Estrogen and Thromboembolism Risk*) opublikowanym w 2007 r. w *Circulation* [27]. ESTHER to wieloośrodkowe badanie kliniczno-kontrolne, w którym uczestniczyły kobiety w wieku 45–70 lat. Do badania włączono 271 kobiet z pierwszym udokumentowanym epizodem zakrzepowo-zatorowym i 610 kobiet w grupie kontrolnej o podobnej charakterystyce ogólnej. Główny wniosek z badania ESTHER jest następujący: przezskórna HT nie powoduje zwiększenia ryzyka zakrzepowo-zatorowego, w przeciwieństwie do terapii doustnej.

Zbadano wpływ drogi podania HT na dodatkowe ryzyko zakrzepowe u kobiet będących nosicielkami mutacji prozakrzepowych, takich jak czynnik V Leiden oraz mutacja genu protrombiny G20210A. W przeciwieństwie do terapii doustnej, przezskórna HT nie powodowała dodatkowego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych [28].

W badaniu ESTHER stwierdzono ponadto, że rodzaj stosowanych progestagenów wpływa znamienne na stopień

ryzyka zakrzepowo-zatorowego. W badaniu tym bezpieczniejszy okazał się mikronizowany progesteron i pochodne pregnanu (dydrogesteron, medrogeston, octan chlormadinonu) niż progestageny niebędące pochodnymi pregnanu (octan nomegestrolu, promegeston). Progestageny różnią się znamienne oddziaływaniem biologicznym na receptory dla progesteronu, a także receptory androgenowe, glukokortykoidowe i mineralokortykoidowe. Mają przez to różny wpływ na gospodarkę lipidową, czynniki zapalne, czynniki zakrzepowo-zatorowe i dlatego ważne jest poznanie ich działania w różnych konfiguracjach, co należy uczynić w szerszym zakresie w dalszych badaniach klinicznych [29].

W czasopiśmie *Maturitas* ukazała się w 2007 r. praca autorów włoskich dotycząca wpływu stosowania przez różny okres HT (zarówno przezskórnej, jak i doustnej) na ryzyko hospitalizacji z powodu chorób układu krążenia [30]. Było to duże badanie kohortowe przeprowadzone na grupie 78 875 kobiet w okresie menopauzy w wieku 45–65 lat stosujących przez krótszy bądź dłuższy czas HT (we Włoszech jest to głównie terapia przezskórna). W 5-letnim okresie obserwacji 828 kobiet z grupy objętej badaniem było hospitalizowanych z powodu IHD lub choroby naczyniowej centralnego układu nerwowego. Zaobserwowano wyraźny trend do zmniejszania ryzyka hospitalizacji z powodu chorób sercowo-naczyniowych wraz z czasem stosowania HT podawanej drogą przezskórną. Zależności takiej nie wykazano w odniesieniu do doustnej drogi podawania hormonów. Ryzyko hospitalizacji w grupie stosującej przezskórną HT dłużej niż 3 lata było o 35% niższe w porównaniu z grupą leczoną hormonalnie krócej niż 6 miesięcy.

W dostępnej literaturze nie ma badań jednoznacznie określających wpływ dawki hormonów na profil bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego HT. Krytycy badania WHI sugerują, że dawka 0,625 mg skońjugowanych estrogenów podawanych doustnie była za duża i to mogło spowodować zwiększenie liczby powikłań zakrzepowo-zatorowych w tym badaniu, czego nie zaobserwowano w badaniu NHS, w którym stosowano 0,3 mg CEE [31]. Powszechnie zaleca się rozpoczynanie HT od najniższej dawki skutecznie eliminującej objawy wypadowe.

Podsumowując, niewątpliwie jeszcze długa droga do całkowitego poznania wpływu HT na organizm kobiety. Jedną z największych zasług badań, które zadecydowały o zaprzestaniu stosowania hormonalnej terapii zastępczej w prewencji kardiologicznej u kobiet, jest zapoczątkowanie nowych, lepszych badań.

Wnioski

1. Terapię hormonalną wieku menopauzalnego należy stosować wtedy, kiedy istnieją do niej jednoznaczne wskazania, głównie w celu poprawy jakości życia poprzez zniesienie/złagodzenie objawów wypadowych. W tym kontekście nie ma skutecznej alternatywy dla leczenia estrogenem lub kombinacją estrogeny z progestagenem.

2. Rezultaty najnowszych badań sugerują, że zastosowanie HT, szczególnie drogą przezskórną, w okresie okołomenopauzalnym lub wczesnym pomenopauzalnym nie zwiększa ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, a może działać kardioprotekcyjnie.
3. Terapię hormonalną należy rozpoczynać wcześnie, gdy tylko pojawią się objawy menopauzalne i nie przekraczać niezbędnego dla danej kobiety czasu leczenia.
4. Estrogen należy stosować w najniższej skutecznej dawce. W systemowej terapii hormonalnej zaleca się stosowanie preparatów zawierających 17beta-estradiol, a u kobiet z zachowaną macicą – także odpowiednio dobrany progestagen.

Piśmiennictwo

1. Kornacewicz-Jach Z, Podolec P, Kopeć G, et al. Konsensus Rady Redakcyjnej Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia dotyczący profilaktyki chorób układu krążenia u kobiet. *Forum Profilaktyki* 2006; 3: 1.
2. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 538-54.
3. Stampfer M, Colditz G. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment on the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-64.
4. Grady D, Rubin S, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 321-30.
5. Grodstein F, Stampfer M, Manson J, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.
6. Ottesen B, Sørensen MB. Women at cardiac risk: is HRT the route maintaining cardiovascular health? *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59 (suppl. 1): S19-27.
7. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Lemp GF, et al. Postmenopausal estrogen and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 358-69.
8. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
9. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
10. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. The Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
11. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10 (suppl. 1): 1-78.
12. Williams JK, Anthony MS, Honore EK, et al. Regression of atherosclerosis in female monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 827-36.
13. Byington RP, Furberg CD, Herrington DW, et al. Effect of estrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease: HERS B-mode sub study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 193-7.
14. Drechsler D, Kornacewicz-Jach Z. Assessment of carotid arteries and pulse wave velocity in patients of three-vessel coronary artery disease. *Kardiol Pol* 2002; 57: 193-7.
15. Colditz GA, Willett WG, Stampfer MJ, et al. Menopause and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316: 1105-10.
16. Raggi P, Callister TQ, Coil B, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 100: 850-5.
17. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 772-80.
18. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-80.
19. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004; 350: 2558-63.
20. Simon T, Beau Yon De Jonage-Canonico M, Oger E, et al. Indicators of lifetime endogenous estrogen exposure and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 71-6.
21. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
22. Rossouw JE, Prentice RL, Mason JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
23. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15: 35-44.
24. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE. Estrogen Therapy and Coronary-Artery Calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591-602.
25. Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy. *BMJ* 1998; 317: 457-61.
26. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal estrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428-32.
27. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115: 840-5.
28. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico M, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495-500.
29. Koh KK, Jin DK, Yang SH, et al. Vascular effects of synthetic or natural progestagen combined with conjugated equine estrogen in healthy postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103: 1961-6.
30. Corrao G, Zamboni A, Nicotri F, et al. Persistence with oral and transdermal hormone replacement therapy and hospitalisation for cardiovascular outcomes. *Maturitas* 2007; 57: 315-24.
31. Koh KK, Shin MS, Sakuma I, et al. Effects of conventional or lower doses of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1516-21.